

X

D2

91-291715/49 EISAI KK 22.12.89-JP-333292 (23.08.91) A61k-09/26 Ablik-3T752	A96 B07 (B04) •JO 3193-734-A Sustained-release solid prepn. of zero order drug releasing profile - comprises granules obtainable by coating inner core contg. xanthine deriv. etc. with film of hardened oil C91-126305	EISA 22.12.89 A(3-AA, 3-AAA). 12.VI) B(4-AA, 4-C2A2, 12-M10A. 12-M11D)
	<p>Prepn. comprises granules obtainable by creating an inner core contg. xanthine deriv., ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose (HPC) with a film contg. hardened oil and HPC.</p> <p>Xanthine deriv. is pref. theophylline, diethylphylline, caffeine or amineophylline. Content of xanthine deriv. is pref. 20-80 % (w/w) to inner core. Compounding ratio of ethyl cellulose to HPC is pref. 3:4:1 by pts. w/v.</p> <p>USE/ADVANTAGE . Drug-releasing profile is zero-order, and independent of compression or tabletting or the pH of ambient.</p> <p>In an example, theophylline (16kg), ethyl cellulose (4kg), HPC-L (1.2kg), castor oil hydrogenated and talc were kneaded with ethanol, granulated, dried and dressed. Granules (18kg) were coated with a mixt. of castor oil hydrogenated (18kg), HPC-L (210g), talc and Aerosil. Obid. granules were compressed into tablets together with an excipient. Each tablet (dia. = 10mm) contains about 200mg of theophylline. (1pp Dwg.No.070)</p>	

X

D2

BEST AVAILABLE COPY

D2

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑪公開特許公報(A) 平3-193734

⑫Int.Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 31/52  
9/26  
9/48  
9/62

案別記号

府内整理番号

7252-4C  
7624-4C  
7624-4C  
7624-4C

S  
A

⑬公開 平成3年(1991)8月23日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑭発明の名称 徐放性固体製剤

⑮特 願 平1-333292

⑯出 願 平1(1989)12月22日

⑰発明者 渡辺 猛 岐阜県岐阜市芥見長山1-50番地  
⑱発明者 那須 埼 義 愛知県津島市高台寺町字北浦19番地  
⑲発明者 立石 公男 岐阜県羽島郡川島町竹早町2-2 エーザイ家族寮103  
⑳発明者 柏野 正則 岐阜県羽島郡川島町竹早町2-2 エーザイ家族寮102  
㉑出願人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
㉒代理人 弁理士 古谷 啓

明細書

1. 発明の名称

徐放性固体製剤

2. 特許請求の範囲

1. キサンチン系薬物、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースを含む内核を、硬化油及びヒドロキシプロピルセルロースを主成分とする膜で被覆してなる顆粒を含有することを特徴とする徐放性固体製剤。
2. キサンチン系薬物がテオフィリン、ジプロフィリン、カフェイン又はアミノフィリンである請求項1記載の徐放性固体製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はキサンチン系薬物の徐放性固体製剤に関するものである。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

テオフィリン及びその誘導体であるアミノフィリン等は、気管支拡張剤、強心利尿剤として実地医療上広く使用されている。しかし、有効

血中濃度幅が狭いことから投薬管理が非常に重要な薬剤である。

このため、テオフィリンあるいはアミノフィリン等のキサンチン系薬物の薬物放出をコントロールするための各種の製剤技術が検討されてきた。例えば、下記の1)~3)に示す文献に開示されている。

- 1) Dasta, J. et al., *Am. J. Hosp. Pharm.*, 36(5), 613 (1979)
- 2) M. Weinberger et al., *New Eng. J. Med.*, 308(18), 760 (1983)
- 3) L. Mendelsohn et al., *Pharmacotherapy*, 3(1), 2 (1983)

本発明者の1人はテオフィリンの顆粒製剤の速効性顆粒と速効性顆粒において、エチルセルロースを配合することを特徴とする製剤を開示した(特開昭56-122311号公報)。また、テオフィリンの徐放性顆粒として、油脂、ロウ、高级脂肪酸、高级アルコール及び多価アルコールの混合物であって融点が40℃以上であるものと、

特開平3-193734 (2)

疎水性微粉末とからなる皮膜で被覆した徐放性製剤を開示した（特公平1-53249号公報）。

しかしながら、これらの製剤技術においては、テオフィリン又はアミノフィリン等の放出が容易に変動を受け、放出時間全体にわたって常に一定に一定量の放出が可能となるわけではない。また、放出速度が初期濃度によってのみ定まり、放出時間の全体にわたって常に一定量の放出が維持されるためには、放出速度が零次であることが必要である。

従来の製剤技術においてはある特定の短い時間内は放出速度が零次となるが、放出速度が容易に変動し、一定量の放出が維持されなくなる。

徐放性製剤は一般に主薬含量が多く、そのため生体側の何等かの要因で薬物が一時に放出されることは副作用の観点から防止しなければならない。特に、テオフィリンは有効血中濃度域と副作用発現域とが近似しているため製剤設計上留意する必要がある。そのためには、薬物の放出は消化液のpHに依存しない性質をもつこと、

また、脂肪酸等の界面活性作用を示すものに影響されない性質をもつこと、搅拌速度に影響されない性質をもつことが肝要となる。しかしながら、テオフィリン含有徐放性製剤において上記要因を満足するものがない。

従って、テオフィリン又は他のキサンチン系薬物等の放出速度を零次とする製剤技術、テオフィリン又は他のキサンチン系薬物等の放出が生体側の要因により影響を受けにくい製剤技術の開発が要望されている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者は上記課題を解決するために試験検討した結果、テオフィリン又は他のキサンチン系薬物等を疎水性のエチルセルロース及び親水性のヒドロキシプロピルセルロースを含む内核に含有させ、かつこの内核を硬化油及びヒドロキシプロピルセルロースを主成分とする膜で被覆することにより、放出液のpHに依存せずに零次放出を呈する徐放性固体製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、キサンチン系薬物、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースを含む内核を、硬化油及びヒドロキシプロピルセルロースを主成分とする膜で被覆してなる製剤を含有することを特徴とする徐放性固体製剤を提供するものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明におけるキサンチン系薬物、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースを含む内核は、その製造過程において強固な造粒物を生成することが重要である。造粒物が脆い状態のものは次工程の徐放膜形成作業時に造粒物の表面破壊が生じ徐放効果がなくなり、かつ硬化油及びヒドロキシプロピルセルロースを主成分とする膜で被覆したもの徐放効果は弱く、品質が安定しない。

本発明の徐放性固体製剤は、主薬を固い粒に含有させ、そこに水溶性基剤を配合することにより放出を制御する構造をもつことから、放出は膜を通して行われることになり、結果として

製剤の零次放出を示す。

本発明に用いられるキサンチン系薬物としては、テオフィリン、ジプロフィリン、カフェイン、アミノフィリン等が挙げられる。

本発明において、内核中に含有されるキサンチン系薬物の含有量は、内核に対し20~80% (W/W) の範囲が好ましい。

本発明の内核中のヒドロキシプロピルセルロースとエチルセルロースとの配合比は、ヒドロキシプロピルセルロース1重量部に対してエチルセルロース3~4重量部が好ましい。さらに他の成分を加えるのは任意の選択である。

また本発明において、内核に対する硬化油とヒドロキシプロピルセルロースとの配合割合を変えることによって、徐放膜の膜厚を変化させることができ、放出速度をコントロールすることができる。その際、放出液のpHに影響することなく、また、零次の放出速度を可能にしているので、内核に対する硬化油とヒドロキシプロピルセルロースとの配合割合は所定の放出

速度に応じて適宜選択すればよく、本発明において特に限定すべき要素ではない。また、徐放膜中の硬化油とヒドロキシプロピルセルロースとの配合比は好ましくは等量比である。更に他の成分を加えることは任意の選択である。

本発明で用いられるエチルセルロースはエトセルの製品名をもってダウケミカル社等より入手することができ、置換基の数の違いによりエトセル-10、エトセル-45として提供されている。またヒドロキシプロピルセルロースはEPCの製品名をもって日本ソーダ社、信越化学社等より入手することができ、置換基の数の違いによりEPC-H、EPC-M、EPC-L、EPC LB-P200として提供されている。

本発明で用いられる硬化油としては、硬化ヒマシ油が好ましい。硬化ヒマシ油はラブリーウックス、PN又はFCの製品名をもってフロイント産業社、川研ファインケミカル社より入手することができ、融点の違いからPN-860、FC-908として提供されている。

するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

スーパーミキサーにテオフィリン16kg、エトセル-10 4kg、EPC-L 1.2kg 及びラブリーウックス、タルクを加え、エタノールで練合し、円筒造粒機で造粒した。造粒物を乾燥後、整粒して顆粒を製した。加温したスーパーミキサーに上記顆粒8kgに対し硬化ヒマシ油189g、EPC-L 210g及びタルク、アエロジルを加え、被膜コーティングしこれを徐放顆粒とした。徐放顆粒に賦形剤を添加し、錠剤径10mm、一錠当たりテオフィリン200mg相当量を打錠して、錠剤とした。

#### 実施例 2～5

スーパーミキサーに、キサンチン説導体のアミノフィリン(実施例2)、ジプロフィリン(実施例3)、カフェイン(実施例4)、テオフィリン(実施例5)それぞれ1600g、エトセル-10 400g、EPC-L 128g 及びラブリーウックス101、タルクを加え、エタノールで練合し、円筒造粒

上記の如きエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油は、本発明製剤の形態によって適宜選択すればよいので、特別の限定の必要はない。

本発明の徐放性固形製剤の形態は、キサンチン系薬物、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースを含む内核に、硬化ヒマシ油及びヒドロキシプロピルセルロースを主成分とする膜を形成させることにより得られる徐放顆粒のままであってもよいし、また、該徐放顆粒に他の賦形剤を加えて、所定の製剤形態に調整したもの、例えば、顆粒剤、泡剤とともに充填したカプセル剤、錠剤等であってもよい。

更に、本発明の製剤を錠剤化した場合、薬物の溶出は打錠圧力に影響することなく、零次溶出を維持することから、本発明の錠剤はその形状及び硬度を任意にコントロールできる特徴を併せもつことになる。

#### (実施例)

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明

機で造粒した。造粒物を乾燥後、整粒して顆粒を製した。この顆粒100部(重量基準、以下同じ)に対し硬化ヒマシ油2.4部、EPC LB-P200 2.6部及びタルク、アエロジルを被膜コーティングし徐放顆粒を製した。また、徐放被膜量を2倍及び3倍コーティングした徐放顆粒を製造し、12/32メッシュで筋分けし、これらキサンチン系薬物としてそれぞれ200mg相当量を1号カプセルに充填してカプセル剤とした。

#### (発明の効果)

以下、実験例をもって本発明の効果を説明する。

#### 実験例 1

実施例1で得られたテオフィリン錠の溶出試験について種々の溶出条件で検討を行った。溶出試験方法は日本薬局方第X局の溶出試験法第1法、即ちバドル法を用いた。結果を図1に示す。

図1において、-○-は、放出開始2時間までをI液で、その後II液を用いた場合の結果、

#### 特開平3-193734 (4)

-△-は、放出液に日液を用いた場合の結果、-□-は、搅拌速度を毎分200回転にした場合の結果、-◇-は、放出液に界面活性剤ボリソルベート80を0.1%添加した場合の結果をそれぞれ示す。

図1から明らかなように、いずれの放出もほぼ同じ推移を示すことから、次のことが言える。

- ① pHに依存しない溶出を示す。
- ② 搅拌速度に影響しない溶出を示す。
- ③ 界面活性剤の添加で溶出は影響しない。

#### 実験例2

実施例1で得られたテオフィリン錠を用いて打錠圧力の溶出に与える影響を検討した。結果を図2に示す。

図2において、-□-は打錠圧力500kg、-○-は打錠圧力1700kgの場合の結果を示す。

図2から明らかなように、何れも同一の溶出推移を示し、本錠剤の溶出は打錠圧力に依存しなかった。

#### 実験例3

試料1及び2について実験例1と同様に溶出試験を行った。

結果を図3及び4に示す。

図3において、-△-は試料1の顆粒100部に対し硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々2.5部、-○-は試料1の顆粒100部に対し硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々5.1部、-●-は試料1の顆粒100部に対し硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々6.8部それぞれコーティングした顆粒剤の溶出結果を示す。

図4において、-△-は試料2の顆粒100部に対し硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々4.8部、-○-は試料2の顆粒100部に対し硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々9.6部、-●-は試料2の顆粒100部に対し硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々14.4部それぞれコーティングした顆粒剤の溶出結果を示す。

図3及び4から明らかなように徐放コーティング量の増加に伴い、溶出は遅くなり、いずれも直線性を示す等次の指數関数式に従う溶出を

一般に、顆粒剤の徐放効果を持たせる膜の厚さは顆粒の溶出速度により決定される。溶出速度が同一の徐放顆粒を製造しようとする場合、顆粒の溶出速度が速いものは徐放膜を厚くし、逆に顆粒の溶出速度が遅いものは徐放膜を薄くすることで製造できる。従って、顆粒の溶出速度と徐放コーティング量との関係を検討した。

#### <試料>

スーパー3キサーに、テオフィリン3000g、エトセル-10 1125g、HPC-L 300g(試料1とする)又は600g(試料2とする)を加え、水溶性基剤量が異なる2種類の顆粒を製造した。

試料1の顆粒には、加温したスーパー3キサーにて顆粒100部に対し、硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々2.5部、5.1部及び6.8部コーティングした。試料2の顆粒には、顆粒100部に対し、硬化ヒマシ油及びHPC-Lを各々4.8部、9.6部及び14.4部コーティングした。これらの徐放コーティングした顆粒の12/32カッシュの部分け品を顆粒剤とした。

示していた。

#### 実験例4

実施例2～5で得られたカプセル剤につき、実験例1と同様にしてそれぞれ溶出試験を行った。

結果を図5に示す。

図5において、—△—はアミノフィリン、—○—はジプロフィリン、—●—はカフェイン、—■—はテオフィリンを含有するカプセル剤の溶出結果を示す。

図5から明らかなように、薬物の種類によりその溶出速度は異なり、薬物の溶解度にほぼ依存するものと考えられる。

また、カフェインの徐放顆粒を充填したカプセル剤の溶出について徐放被膜コーティング量等との関係を実験例3と同様に調べた。

結果を図6に示す。

図6において、—△—は硬化ヒマシ油を7.2部及びHPC-LB-P200を7.8部、—○—は硬化ヒマシ油を4.8部及びHPC-LB-P200を5.2部、

特開平3-193734 (5)

——は硬化ヒマシ油を2.4部及びEPC LB-P200を2.6部徐放コーティングしたカフェイン含有カプセル剤の溶出結果を示す。

て硬化ヒマシ油を8.2部及びEPC LB-P200を8.9部コーティングすればよいことが推定できる。

4. 図面の簡単な説明

図6から明らかなように、この場合の溶出はコーティング量と相関関係があり、それぞれ、ほぼ零次の指數函数に従う溶出を示している。

次にそれぞれの薬物の溶出曲線から溶出速度を最小自乗法により算出し、溶出速度と硬化ヒマシ油の徐放コーティング量との関係を図7に示した。

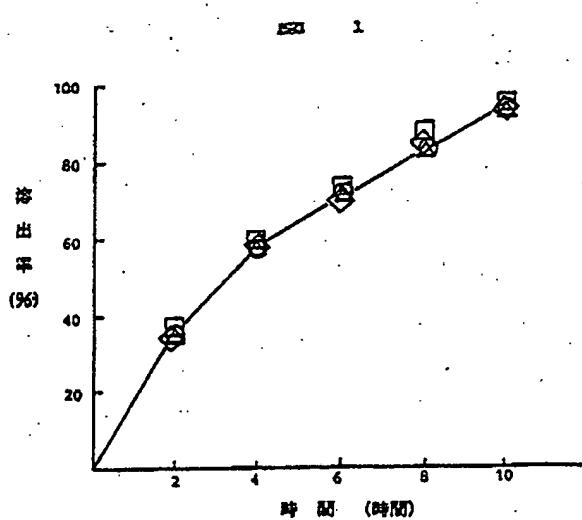
図7において、—○—はカフェイン、—●—はジプロフィリン、—△—はアミノフィリンを含有する製剤の溶出結果を示す。

図7から明らかなように、アミノフィリン、ジプロフィリン、及びカフェインの溶出速度は徐放被膜コーティング量と相関関係にある。そのため、例えば、カフェインに硬化ヒマシ油を4.8部及びEPC LB-P200を5.2部徐放コーティングした溶出と同等の溶出を示すジプロフィリンの徐放顆粒を得ようとするなら、徐放被膜とし

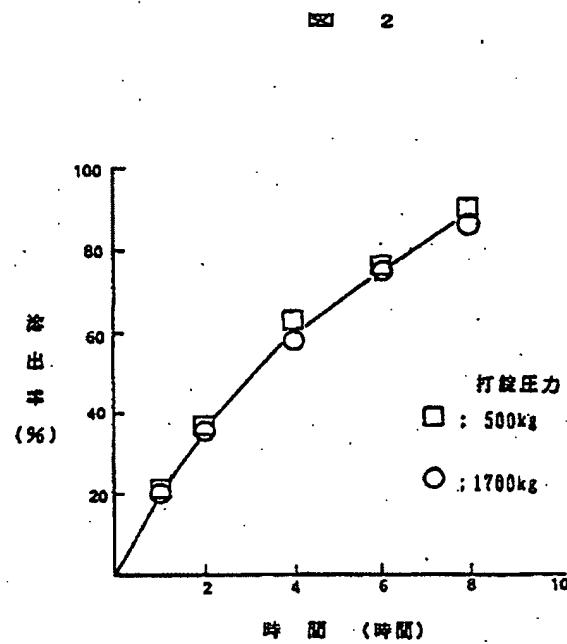
て硬化ヒマシ油を8.2部及びEPC LB-P200を8.9部コーティングすればよいことが推定できる。

図1は種々の溶出条件でのテオフィリン錠の溶出試験結果を示すグラフ、図2はテオフィリン錠の打設圧力と溶出率との関係を示すグラフ、図3及び図4は硬化ヒマシ油及びEPC-Lコーティング量と溶出率との関係を示すグラフ、図5は薬物の種類と溶出率との関係を示すグラフ、図6はカフェイン含有カプセル剤の硬化ヒマシ油及びEPC LB-P200コーティング量と溶出率との関係を示すグラフ、図7は各種薬物含有製剤の硬化ヒマシ油及びEPC LB-P200コーティング量と溶出速度との関係を示すグラフである。

出願人代理人 古谷 勲



- : 放出開始2時間までを1段で、その後2段を用いた場合。
- △— : 放出液に2段を用いた場合。
- : 搅拌速度を毎分200回転にした場合。
- ◇— : 放出液に界面活性剤ポリソルベート80を0.1%添加した場合。



特開平3-193734 (6)

図 3

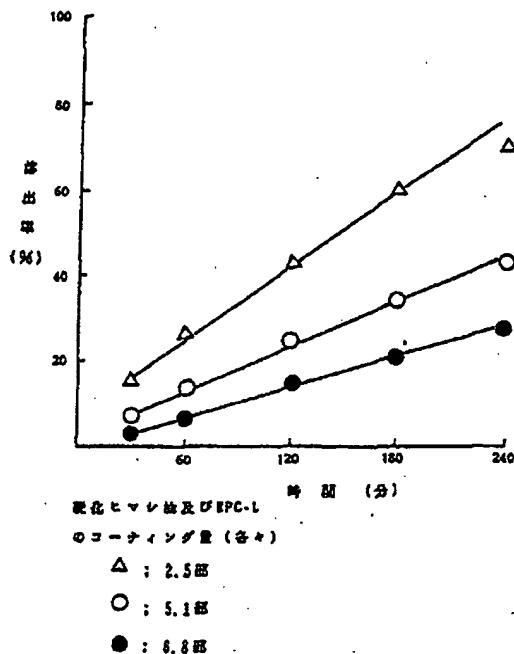


図 4

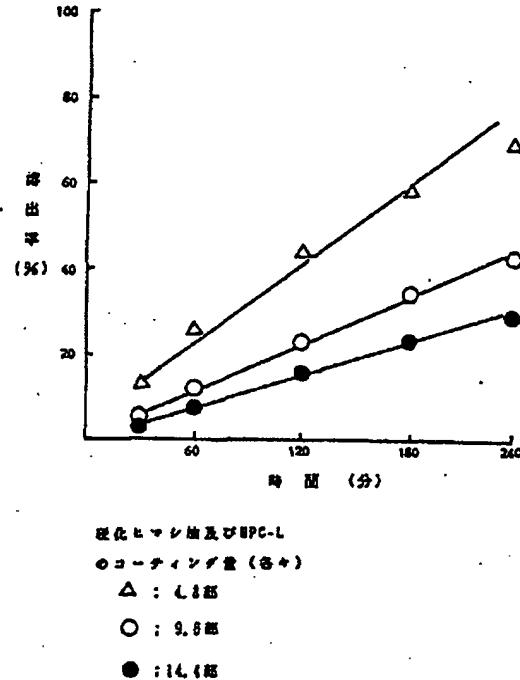


図 5

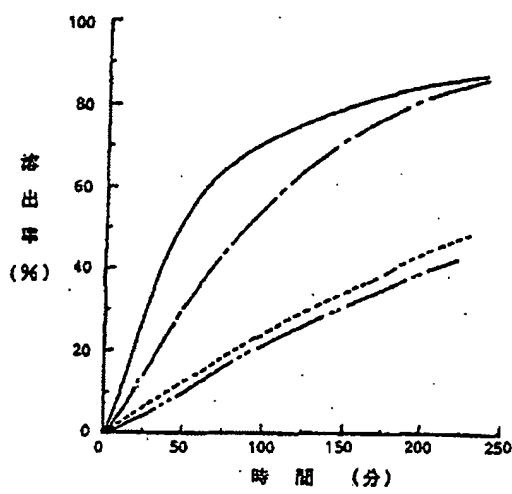
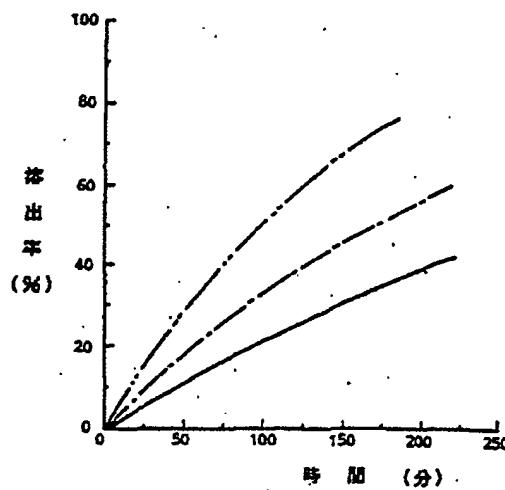


図 6



アミノフィリン  
ジプロフィリン  
カフェイン  
テオフィリン

硬化ヒマシ油及びEPC L8-P200 のコーティング量  
: 硬化ヒマシ油7.2 部及びEPC L8-P200 7.8 部  
: 硬化ヒマシ油4.8 部及びEPC L8-P200 5.2 部  
: 硬化ヒマシ油2.4 部及びEPC L8-P200 2.6 部

